



## بررسی نقش ویتامین E و متفورمین در بهبود کودکان مبتلا به کبد چرب

# Effect of vitamin E and metformin on improvement children with nonalcoholic fatty liver disease



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: معاذ الحداد , فاطمه صفاری

کلمات کلیدی: کبد چرب...متفورمین ....ویتامین ای



## اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۰۳۴
عنوان فارسی طرح	بررسی نقش ویتامین E و متفورمین در بهبود کودکان مبتلا به کبد چرب
عنوان لاتین طرح	Effect of vitamin E and metformin on improvement children with nonalcoholic fatty liver disease
کلمات کلیدی	کبد چرب...متفورمین ....ویتامین ای
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۴۵۰
ضرورت انجام تحقیق	با توجه به اینکه اختلاف نظر زیادی در مورد تاثیر متفورمین و ویتامین E در درمان بیماران مبتلا به کبد چرب وجود دارد. در صورت اثبات تاثیر

آن می توان به عنوان درمان روتین ارزان و در دسترس بیماران قرار بگیرد. هدف ما تعیین تاثیر این دو دارو در کاهش وزن کودکان مبتلا به کبد چرب هرکدام به تنهایی یا تاثیر این دو دارو توام می باشد. تاثیر روی BMI و سطح آنسولین و آزمایشات عملکرد کبدی هم بررسی می شود. پارامترهای ما سونوگرافی کبد درخواست آزمایشات عملکرد کبدی و درخواست سطح انسولین ناشتا می باشد. این بررسی در عرض ۴ ماه خواهد بود.

هدف کلی	هدف ما تعیین تاثیر این دو دارو در کاهش وزن کودکان مبتلا به کبد چرب هرکدام به تنهایی یا تاثیر این دو دارو توام می باشد. تاثیر روی BMI و سطح آنسولین و آزمایشات عملکرد کبدی هم بررسی می شود. پارامترهای ما سونوگرافی کبد درخواست آزمایشات عملکرد کبدی و درخواست سطح انسولین ناشتا می باشد. این بررسی در عرض ۴ ماه خواهد بود.
خلاصه روش کار	کلیه کودکان از سن ۱۰ تا ۱۴ سال که به درمانگاه بیمارستان قدس یا مطب خانم دکتر صفاری به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم بندی می شوند. گروه ۱ بیماران تحت درمان با متفورمین و گروه ۲ تحت درمان با کبسل ویتامین E و گروه ۳ تحت درمان با هر دو و گروه ۴ تحت درمان با دارو نما قرار میگیرند. کا در نهایت با توجه به شاخصهای سن و BMI و وابتلا به کبد چرب غیر الکلی مورد تحلیل و تجزیه با استفاده از نرم افزار SPSS قرار میگیرد. و با کمک آزمون آماری ANOVA یا کروسکال والیس بررسی می شوند. اطلاعات لازم عبارتند از چک لیست سولاتی در خصوص اطلاعات

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
معاذ الحداد	مجری	اجراء طرح	رزیدنت تخصص	alhaddadmoaz۱۸۲@gmail.com
فاطمه صفاری	استاد راهنمای اول		فوق تخصص	drfa_saffari@yahoo.com

اطلاعات تفصیلی	
عنوان	متن
چکیده طرح	با توجه به اینکه اختلاف نظر زیادی در مورد تاثیر متفورمین و ویتامین E در درمان بیماران مبتلا به کبد چرب وجود دارد. در صورت اثبات تاثیر آن می توان به عنوان درمان روتین ارزان و در دسترس بیماران قرار بگیرد. هدف ما تعیین تاثیر این دو دارو در کاهش وزن کودکان مبتلا به کبد چرب هرکدام به تنهایی یا تاثیر این دو دارو توام می باشد. تاثیر روی BMI و سطح آنسولین و آزمایشات عملکرد کبدی هم بررسی می شود. پارامترهای ما سونوگرافی کبد درخواست آزمایشات عملکرد کبدی و درخواست سطح انسولین ناشتا می باشد. این بررسی در عرض ۴ ماه خواهد بود.
پیشینه طرح	در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده که با هدف مقایسه متفورمین با ویتامین E یا رژیم تجویزی بر روی بیماران غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی صورت گرفت، تعداد ۵۵ بیمار به مدت ۱۲ ماه تحت درمان با متفورمین با دوز ۲ گرم در روز قرار گرفتند. همچنین، در این مطالعه، بیماران گروه شاهد تحت درمان با ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد در روز (۲۸ بیمار) و یا رژیم تجویزی کاهنده وزن (۲۷ بیمار) قرار گرفتند. پیامدهای این مداخلات با بررسی سطح آنزیمهای کبدی، مقاومت به انسولین، پارامترهای سندروم

متابولیک و با بررسی های بافت شناسی مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس نتایج این مطالعه، اگر چه در پایان دوره درمانی، سطح آمینوترانسفرازها که با کاهش وزن بیماران همراه بود، در هر سه گروه بهبود یافته بود، اما میزان بهبود در گروه متفورمین به طور معناداری بیشتر بود؛ به طوری که سطح آمینوترانسفراز در ۵۶ درصد از نمونه های این گروه به حد طبیعی تقلیل یافته بود (نسبت شانس طبیعی شدن سطح آمینوترانسفراز در گروه متفورمین ۱۱/۳ برابر گروه شاهد بود). بر اساس نتایج آنالیز چند متغیری و پس از اصلاح سن، جنس، سطح پایه آمینوترانسفراز و تغییرات شاخص توده بدنی، باز هم درمان با متفورمین تأثیر بیشتری در طبیعی کردن سطح آمینوترانسفراز داشت (نسبت شانس طبیعی شدن سطح آمینوترانسفراز در گروه متفورمین در مقایسه با گروه شاهد: ۹۸/۵). این اختلاف معنادار حتی پس از تفکیک و آنالیز جداگانه بیماران دو گروه شاهد نیز پابرجا بود. توزیع معیارهای مثبت سندروم متابولیک تنها در گروه متفورمین کاهش یافته بود ( $P=0.01$ ). نتایج بیوپسی کنترل صورت گرفته بر روی ۱۷ بیمار تحت درمان با متفورمین نشان دهنده کاهش معنادار سطح چربی کبد، التهاب نکرور دهنده و فیروز در این گروه از بیماران بود. هیچ موردی از عوارض جانبی در بیماران تحت درمان با متفورمین مشاهده نشد. نویسندگان این مقاله چنین نتیجه گیری کردند که درمان با متفورمین موثرتر از درمان با ویتامین E و یا رژیم درمانی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می باشد (۲۱). در یک کارآزمایی بالینی که با هدف مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین بر اساس نتایج سونوگرافی بر روی ۱۱۹ کودک (۶۲ دختر و ۵۷ پسر) چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی با میانگین سن  $19/3 \pm 10$  سال صورت گرفت، بیماران به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم و به ترتیب تحت درمان با: متفورمین با دوز ۱ گرم روزانه (سن کمتر از ۱۲ سال)، متفورمین با دوز ۵/۱ گرم روزانه (سن بیشتر از ۱۲ سال)، ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد روزانه و ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد روزانه قرار گرفتند. سونوگرافی کبد دو بار با فاصله زمانی دو ماه انجام شد. هیچگونه اختلاف آماری معناداری بین توزیع جنسی و شاخص توده بدنی بیماران در گروه های چهارگانه وجود نداشت. نتایج سونوگرافی نشان دهنده نرمال بودن کبد در ۴/۵۵ درصد از بیماران بود که ۶/۶۶ درصد این موارد پس از گذشت دو ماه و ۴/۳۳ آن پس از گذشت چهار ماه از شروع درمان رخ داده بود. پس از گذشت دو ماه از شروع درمان، بیشترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد در روز (۱/۴۸ درصد) و کمترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد در روز (۳/۱۴ درصد) مشاهده شد. اما پس از گذشت چهار ماه از شروع درمان، بیشترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد در روز (۸/۴۵ درصد) و کمترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با متفورمین با دوز ۱ گرم در روز (۱۹ درصد) مشاهده شد. پژوهشگران در این مطالعه چنین نتیجه گیری کردند که در روند بهبودی کودکان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، ویتامین E تأثیرگذارتر از متفورمین می باشد (۲۲). در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی کنترل شده با دارونما که با هدف مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین در درمان کودکان و بالغین مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی (اثبات شده با بیوپسی) در ۱۰ مرکز تحقیقات دانشگاهی در آمریکا بر روی ۱۷۳ بیمار ۱۷-۸ ساله صورت گرفت، به مدت ۹۶ هفته، ۵۸ بیمار تحت درمان با ۸۰۰ واحد ویتامین E، ۵۷ بیمار تحت درمان ۱ گرم متفورمین، و ۵۸ بیمار تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. پیامدهای مورد ارزیابی در این مطالعه شامل کاهش پایدار سطح آلانین آمینوترانسفراز بود که به صورت کاهش ۵۰ درصد یا بیشتر از سطح پایه یا ۴۰ واحد در لیتر یا کمتر در زمان ویزیت در فواصل زمانی هر ۱۲ هفته یک بار از هفته ۴۸ تا ۹۶ درمان تعریف شد. دومین پیامد مورد ارزیابی در این مطالعه، بهبود در ویژگی های بافت شناختی بیماری کبد چرب غیر الکلی و بهبود استئاتوهپاتیت غیر الکلی بود. یافته های این مطالعه نشان داد که کاهش پایدار در سطح ALT در هر دو گروه دریافت کننده ویتامین E و متفورمین مشابه گروه دریافت کننده دارونما بود. در پایان هفته ۹۶، میانگین تغییرات سطح ALT در مقایسه با مقادیر پایه، در هر سه گروه دریافت کننده دارونما، ویتامین E و متفورمین به ترتیب  $U/L 3/48$ ،  $-U/L 2/35$  و  $-U/L 7/41$  بود ( $P=40/0$ )؛ همچنین، میزان امتیاز فعالیت بیماری کبد چرب غیر الکلی در سه گروه فوق الذکر به ترتیب  $-7/0$ ،  $-8/1$  و  $-1/1$  بود ( $P=25/0$ ). درصد کودکان مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی که در پایان هفته ۹۶ بهبود یافته بودند، در سه گروه دریافت کننده دارونما، ویتامین E و متفورمین به ترتیب ۲۸ درصد، ۵۸ درصد و ۴۱ درصد بود ( $P=23/0$ ). با توجه به این یافته ها، پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه گیری کردند که نه ویتامین E

و نه متفورمین هیچ ارجحیتی بر دارونما در کاهش پایداری سطح ALT کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ندارند (۱۱) بر اساس یافته‌های یک مطالعه منتشر شده در خصوص مقایسه تأثیرات پیوگلیتازون با ویتامین E و دارونما که بر ۲۴۷ بیمار بالغ غیر دیابتی مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی صورت گرفته است، ۸۰ بیمار به مدت ۹۶ هفته تحت درمان با پیوگلیتازون با دوز روزانه ۳۰ میلی گرم، ۸۴ بیمار تحت درمان با ویتامین E با دوز روانه ۸۰۰ واحد و ۸۳ بیمار تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. پیامد اولیه مورد ارزیابی در این مطالعه بهبود در ویژگی‌های بافتی استئاتوهپاتیت غیر الکلی بود که با استفاده از مجموعه‌ای از امتیازات استاندارد شده برای استئاتوز، التهاب لوبولی، تورم‌های هپاتوسلولار و فیروز ارزیابی می‌شود. لازم به ذکر است که سطح معناداری در این مطالعه ۰/۰۲۵ در نظر گرفته شده بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در مان با ویتامین E در مقایسه با دارونما، به طور معناداری با میزان بهبودی بیشتری در استئاتوهپاتیت غیر الکلی همراه است (۴۳ درصد در برابر ۱۹ درصد؛  $P=0.01$ )؛ اما میزان بهبودی مشاهده شده در گروه تحت درمان با پیوگلیتازون (۳۴ درصد) در مقایسه با دارونما معنادار نبود ( $P=0.4$ ). سطح سرمی آلانین و آسپاراتات آمینوترانسفراز در دو گروه تحت درمان با ویتامین E و پیوگلیتازون در مقایسه با دارونما به طور معناداری کاهش یافته بود. همچنین، هر دو دارو موجب کاهش معنادار سطح استئاتوز کبدی شده بودند. اما، امتیاز فیروز کبدی در هیچ از این دو گروه بهبود معناداری پیدا نکرده بود. میزان افزایش وزن در بین بیماران دریافت کننده پیوگلیتازون در مقایسه با دو گروه دیگر بیشتر بود. میزان بروز عوارض جانبی نیز در هر سه گروه یکسان بود. پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که در روند درمان استئاتوهپاتیت غیر الکلی بالغین غیر دیابتی، ویتامین E بر دارونما ارجح است. در زمینه پیامدهای اولیه مورد ارزیابی، پیوگلیتازون هیچ ارجحیتی بر دارونما ندارد، اما فواید معنادار پیوگلیتازون در مورد برخی از پیامدهای ثانویه مورد ارزیابی مشاهده شد (۲۰). Ackam و همکاران در یک کارآزمایی بالینی به بررسی تأثیر متفورمین و ویتامین E در مقایسه با رژیم درمانی بر روی ۶۷ بیمار (۱۷-۹ سال) چاق مبتلا به استئاتوز کبدی پرداختند. در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شده و به مدت ۶ ماه تحت درمان با دوز ۸۵۰ میلی گرم در روز متفورمین، یا ۴۰۰ واحد ویتامین E خوراکی به صورت روزانه و یا رژیم غذایی متناسب با هر فرد، ورزش و رفتار درمانی قرار گرفتند. پس از گذشت دوره درمانی ۶ ماهه، شاخص توده بدنی (BMI)، انسولین ناشتا و شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) در هر سه گروه به طور معناداری کاهش یافته بود. به علاوه، وضعیت کنترل متابولیک و حساسیت به انسولین در گروه بیماران تحت درمان با متفورمین در مقایسه با دو گروه دیگر به طور معناداری بهتر بود. تفاوت معناداری بین سطح آدیپونکتین و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا بیماران سه گروه مشاهده نشد. این پژوهشگران چنین نتیجه‌گیری کردند که در روند درمان بیماران چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، متفورمین بسیار مؤثرتر از توصیه‌های غذایی و درمان با ویتامین E در کاهش مقاومت به انسولین و همچنین بهبود شاخص‌های متابولیک نظیر سطح انسولین ناشتا و لیپید عمل می‌کند (۲۳).

فهرست کلی فصول	قید شده
هدف از اجرا	الف. هدف اصلی طرح (General Objective): • تعیین تأثیر ویتامین E و متفورمین در کاهش وزن کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. ب. اهداف فرعی ((Specific Objectives): • تعیین تأثیر تجویز ویتامین E در روند بهبودی کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز متفورمین در روند بهبودی کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز توام ویتامین E و متفورمین در روند بهبودی کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز ویتامین E، متفورمین، و تجویز توام این دو دارو با دارونما در روند بهبودی کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز ویتامین E در کاهش شاخص توده بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز توام ویتامین E و متفورمین در کاهش شاخص توده بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر دارونما در کاهش شاخص توده بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • مقایسه تأثیر تجویز ویتامین E، متفورمین، و تجویز توام این دو دارو با دارونما در کاهش شاخص توده

بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز ویتامین E بر روی سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز متفورمین بر روی سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز ویتامین E و متفورمین بر روی سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • مقایسه تأثیر تجویز ویتامین E، متفورمین، و تجویز توام این دو دارو با دارونما بر روی سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز ویتامین E بر روی شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز متفورمین بر روی شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز توام ویتامین E و متفورمین بر روی شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز متفورمین، و تجویز توام این دو دارو با دارونما بر روی شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز ویتامین E بر روی سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • تعیین تأثیر تجویز متفورمین، و تجویز توام این دو دارو با دارونما بر روی سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب. • مقایسه تأثیر تجویز ویتامین E، متفورمین، و تجویز توام این دو دارو با دارونما بر روی سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب.

فرضیات یا سوالات پژوهشی

• تجویز ویتامین E، متفورمین و تجویز توام این دو دارو در مقایسه با دارونما موجب بهبود کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز توام ویتامین E و متفورمین بیش از تجویز یکی این دو دارو موجب بهبود کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز ویتامین E، متفورمین و تجویز توام این دو دارو در مقایسه با دارونما موجب کاهش شاخص توده بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز توام ویتامین E و متفورمین بیش از تجویز یکی این دو دارو موجب کاهش شاخص توده بدنی (BMI) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز ویتامین E، متفورمین و تجویز توام این دو دارو در مقایسه با دارونما موجب کاهش سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز ویتامین E، متفورمین و تجویز توام این دو دارو در مقایسه با دارونما موجب کاهش سطح انسولین ناشتا در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز ویتامین E، متفورمین و تجویز توام این دو دارو در مقایسه با دارونما موجب کاهش شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز توام ویتامین E و متفورمین بیش از تجویز یکی این دو دارو موجب کاهش شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز ویتامین E، متفورمین و تجویز توام این دو دارو در مقایسه با دارونما موجب کاهش سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود. • تجویز توام ویتامین E و متفورمین بیش از تجویز یکی این دو دارو موجب کاهش سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) کودکان چاق مبتلا به کبد چرب می‌شود.

چه موسساتی می‌توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟

بیماران

در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران

ندارد

کلید واژه های فارسی

کبد چرب...متفورمین ....ویتامین ای

روش پژوهش و تکنیک‌های اجرایی

پس از تصویب پروپوزال طرح و فراهم شدن مقدمات اجرای آن، کلیه کودکان ۱۰ تا ۱۴ ساله چاق غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (اثبات شده با بیوپسی و یا سونوگرافی) که در بازه زمانی مورد مطالعه جهت اقدامات تشخیصی-درمانی به درمانگاه غدد بیمارستان قدس شهر قزوین و یا مطب استاد راهنمای طرح مراجعه می‌کنند، در صورت اخذ رضایت آگاهانه از والدین، وارد این مطالعه شده و به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شده و به مدت چهار ماه، علاوه بر دریافت درمان‌های معمول، تحت درمان با یکی از داروهای زیر قرار می‌گیرند: بیماران گروه اول تحت درمان با متفورمین (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۵۰۰ میلی-گرم دو بار در روز؛ بیماران گروه دوم تحت درمان با کپسول ویتامین E (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۸۰۰ واحد یک بار در روز؛ بیماران گروه سوم تحت درمان با متفورمین (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۵۰۰ میلی-گرم دو بار در روز و کپسول ویتامین E (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۸۰۰ واحد یک بار در روز؛ و بیماران گروه چهارم تحت درمان با کپسول دارونما یک بار در روز قرار می‌گیرند. لازم به ذکر است که به همه کودکان و والدین آنها توصیه‌های مشابهی در خصوص رعایت رژیم درمانی، انجام ورزش می‌شود. پیش از شروع درمان و در پایان ماه دوم و چهارم درمان، وزن، قد، سطح قند خون ناشتا، لیپید پروفایل، شاخص توده بدنی (BMI)، سطح انسولین ناشتا، شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) و سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) نمونه‌های مورد مطالعه اندازه‌گیری خواهد شد. همچنین، در طی دوره درمان، بروز هرگونه عارضه ناشی از مصرف داروهای فوق به دقت بررسی و ثبت خواهد شد. در پایان اطلاعات لازم برای اجرای طرح، پس از گردآوری و ورود به رایانه، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و با توجه به اهداف طرح، مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

در صورتی که اثبات شود که ویتامین ای و متفورمین در بهبود بیماران و کیفیت زندگی آنها موثر خواهد بود.

کلید واژه‌های فارسی بازنگری شده

قید شده

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

۱. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. ۲۰۱۲; ۵۴(۵): ۷۰۰-۱۳۲.
۲. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatr. ۲۰۰۰; ۱۳۶(۶): ۷۳۴-۸.
۳. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. ۲۰۰۵; ۴۲(۳): ۶۴۱-۹.
۴. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver disease in children and adolescents. Pediatrics. ۲۰۰۶; ۱۱۸(۴): ۱۳۸۸-۹۳.
۵. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine transaminase among US adolescents and associated factors: NHANES ۱۹۹۹-۲۰۰۴. Gastroenterology. ۲۰۰۷; ۱۳۳(۶): ۱۸۱۴-۲۰.
۶. Lindback SM, Gabbert C, Johnson BL, Smorodinsky E, Sirlin CB, Garcia N, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. Adv Pediatr. ۲۰۱۰; ۵۷(۱): ۸۵-۱۴۰.
۷. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. Am J Gastroenterol. ۲۰۰۲; ۹۷(۹): ۲۴۶۰-۲.
۸. Janczyk W, Socha P.

Non-alcoholic fatty liver disease in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol. ۲۰۱۲; ۳۶(۳): ۲۹۷-۳۰۰. ۹. el-Karakasy HM, el-Koofy NM, Anwar GM, el-Mougy FM, el-Hennawy A, Fahmy ME. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight Egyptian children: single center study. Saudi J Gastroenterol. ۲۰۱۱; ۱۷(۱): ۴۰-۶. ۱۰. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Tamminga-Smeulders CL, Rijcken TH, Korevaar JC, van Aalderen WM, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. Arch Dis Child. ۲۰۱۱; ۹۶(۷): ۶۶۹-۷۴. ۱۱. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. JAMA. ۲۰۱۱; ۳۰۵(۱۶): ۱۶۵۹-۶۸. ۱۲. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Scheimann AO, Murray KF, Abrams SH, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. Contemp Clin Trials. ۲۰۱۰; ۳۱(۱): ۶۲-۷۰. ۱۳. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. Pediatr Diabetes. ۲۰۰۹; ۱۰(۱): ۵-۱۳. ۱۴. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Hepatology. ۲۰۰۸; ۴۸(۱): ۱۱۹-۲۸. ۱۵. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type ۲ diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. Acta Diabetol. ۲۰۰۹; ۴۶(۲): ۱۱۳-۸. ۱۶. Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. ۲۰۱۴; ۶(۴): ۱۹۹-۲۰۶. ۱۷. Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in nonalcoholic fatty liver disease. J Diabetes Investig. ۲۰۱۳; ۴(۶): ۵۱۷-۲۴. ۱۸. Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Khedmat H, Moayed Alavian S, Daraei F, Mohtashami R, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease. Asian Pac J Trop Biomed. ۲۰۱۲; ۲(۹): ۷۰۲-۶. ۱۹. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. Atherosclerosis. ۲۰۰۹; ۲۰۴(۲): ۵۳۸-۴۳. ۲۰. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. ۲۰۱۰; ۳۶۲(۱۸): ۱۶۷۵-۸۵. ۲۱. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol. ۲۰۰۵; ۱۰۰(۵):

۱۰۸۲-۹۰. ۲۲. Shiasi Arani K, Taghavi Ardakani A, Moazami Goudarzi R, Talari HR, Hami K, Akbari H, et al. Effect of Vitamin E and Metformin on Fatty Liver Disease in Obese Children- Randomized Clinical Trial. Iran J Public Health. ۲۰۱۴; ۴۳(۱۰): ۱۴۱۷-۲۳. ۲۳. Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Kaya S, Uysal S, Dundar BN. Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. Int J Vitam Nutr Res. ۲۰۱۱; ۸۱(۶): ۳۹۸-۴۰۶

### خلاصه نتیجه اجرای طرح

سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران

در یک کارآزمایی بالینی که با هدف مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین بر اساس نتایج سونوگرافی بر روی ۱۱۹ کودک (۶۲ دختر و ۵۷ پسر) چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی با میانگین سن  $19/3 \pm 10$  سال صورت گرفت، بیماران به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم و به ترتیب تحت درمان با: متفورمین با دوز ۱ گرم روزانه (سن کمتر از ۱۲ سال)، متفورمین با دوز ۵/۱ گرم روزانه (سن بیشتر از ۱۲ سال)، ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد روزانه و ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد روزانه قرار گرفتند. سونوگرافی کبد دو بار با فاصله زمانی دو ماه انجام شد. هیچگونه اختلاف آماری معناداری بین توزیع جنسی و شاخص توده بدنی بیماران در گروه‌های چهارگانه وجود نداشت. نتایج سونوگرافی نشان دهنده نرمال بودن کبد در ۴/۵۵ درصد از بیماران بود که ۶/۶۶ درصد این موارد پس از گذشت دو ماه و ۴/۳۳ آن پس از گذشت چهار ماه از شروع درمان رخ داده بود. پس از گذشت دو ماه از شروع درمان، بیشترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۸۰۰ واحد در روز (۱/۴۸ درصد) و کمترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد در روز (۳/۱۴ درصد) مشاهده شد. اما پس از گذشت چهار ماه از شروع درمان، بیشترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با ویتامین E با دوز ۴۰۰ واحد در روز (۸/۴۵ درصد) و کمترین پاسخ درمانی در گروه تحت درمان با متفورمین با دوز ۱ گرم در روز (۱۹ درصد) مشاهده شد. پژوهشگران در این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که در روند بهبودی کودکان چاق مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، ویتامین E تأثیرگذارتر از متفورمین می‌باشد (۲۲). در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی کنترل شده با دارونما که با هدف مقایسه تأثیر ویتامین E و متفورمین در درمان کودکان و بالغین مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی (اثبات شده با بیوپسی) در ۱۰ مرکز تحقیقات دانشگاهی در آمریکا بر روی ۱۷۳ بیمار ۱۷-۸ ساله صورت گرفت، به مدت ۹۶ هفته، ۵۸ بیمار تحت درمان با ۸۰۰ واحد ویتامین E، ۵۷ بیمار تحت درمان با ۴۰۰ واحد ویتامین E، و ۵۸ بیمار تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. پیامدهای مورد ارزیابی در این مطالعه شامل کاهش پایدار سطح آلانین آمینوترانسفراز بود که به صورت کاهش ۵۰ درصد یا بیشتر از سطح پایه یا ۴۰ واحد در لیتر یا کمتر در زمان ویزیت در فواصل زمانی هر ۱۲ هفته یک بار از هفته ۴۸ تا ۹۶ درمان تعریف شد. دومین پیامد مورد ارزیابی در این مطالعه، بهبود در ویژگی‌های بافت شناختی بیماری کبد چرب غیر الکلی و بهبود استئاتوهپاتیت غیر الکلی بود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که کاهش پایدار در سطح ALT در هر دو گروه دریافت کننده ویتامین E و متفورمین مشابه گروه دریافت کننده دارونما بود. در پایان هفته ۹۶، میانگین تغییرات سطح ALT در مقایسه با مقادیر پایه، در هر سه گروه دریافت کننده دارونما، ویتامین E و متفورمین به ترتیب  $U/L 3/48$ ،  $-U/L 2/35$  و  $-U/L 7/41$  بود ( $P=40/0$ )؛ همچنین، میزان امتیاز فعالیت بیماری کبد چرب غیر الکلی در سه گروه فوق‌الذکر به ترتیب  $-7/0$ ،  $-8/1$  و  $-1/1$  بود ( $P=25/0$ ). درصد کودکان مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی که در پایان هفته ۹۶ بهبود یافته بودند، در سه گروه دریافت کننده دارونما، ویتامین E و متفورمین به ترتیب ۲۸ درصد، ۵۸ درصد و ۴۱ درصد بود ( $P=23/0$ ). با توجه به این یافته‌ها، پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که نه ویتامین E و نه متفورمین هیچ ارجحیتی بر دارونما در کاهش پایدار سطح ALT کودکان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ندارند (۱۱) بر اساس یافته‌های یک مطالعه منتشر شده در خصوص مقایسه تأثیرات پیوگلیتازون با ویتامین E و دارونما که بر ۲۴۷ بیمار بالغ غیر دیابتی مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی صورت گرفته است، ۸۰ بیمار به مدت ۹۶ هفته تحت



درمان با پیوگلیتازون با دوز روزانه ۳۰ میلی گرم، ۸۴ بیمار تحت درمان با ویتامین E با دوز روانه ۸۰۰ واحد و ۸۳ بیمار تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. پیامد اولیه مورد ارزیابی در این مطالعه بهبود در ویژگی‌های بافتی استئاتوهپاتیت غیر الکلی بود که با استفاده از مجموعه‌ای از امتیازات استاندارد شده برای استئاتوز، التهاب لوبولی، تورم‌های هپاتوسلولار و فیبروز ارزیابی می‌شود. لازم به ذکر است که سطح معناداری در این مطالعه ۰/۰۲۵ در نظر گرفته شده بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در مان با ویتامین E در مقایسه با دارونما، به طور معناداری با میزان بهبودی بیشتری در استئاتوهپاتیت غیر الکلی همراه است (۴۳ درصد در برابر ۱۹ درصد؛  $P=0.01$ )؛ اما میزان بهبودی مشاهده شده در گروه تحت درمان با پیوگلیتازون (۳۴ درصد) در مقایسه با دارونما معنادار نبود ( $P=0.04$ ). سطح سرمی آلانین و آسپاراتات آمینوترانسفراز در دو گروه تحت درمان با ویتامین E و پیوگلیتازون در مقایسه با دارونما به طور معناداری کاهش یافته بود. همچنین، هر دو دارو موجب کاهش معنادار سطح استئاتوز کبدی شده بودند. اما، امتیاز فیبروز کبدی در هیچ از این دو گروه بهبود معناداری پیدا نکرده بود. میزان افزایش وزن در بین بیماران دریافت کننده پیوگلیتازون در مقایسه با دو گروه دیگر بیشتر بود. میزان بروز عوارض جانبی نیز در هر سه گروه یکسان بود. پژوهشگران از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کردند که در روند درمان استئاتوهپاتیت غیر الکلی بالغین غیر دیابتی، ویتامین E بر دارونما ارجح است. در زمینه پیامدهای اولیه مورد ارزیابی، پیوگلیتازون هیچ ارجحیتی بر دارونما ندارد، اما فواید معنادار پیوگلیتازون در مورد برخی از پیامدهای ثانویه مورد ارزیابی مشاهده شد (۲۰).

خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده پس از تصویب پروپوزال طرح و فراهم شدن مقدمات اجرای آن، کلیه کودکان ۱۰ تا ۱۴ ساله چاق غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (اثبات شده با بیوپسی و یا سونوگرافی) که در بازه زمانی مورد مطالعه جهت اقدامات تشخیصی- درمانی به درمانگاه غدد بیمارستان قدس شهر قزوین و یا مطب استاد راهنمای طرح مراجعه می‌کنند، در صورت اخذ رضایت آگاهانه از والدین، وارد این مطالعه شده و به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شده و به مدت چهار ماه، علاوه بر دریافت درمان‌های معمول، تحت درمان با یکی از داروهای زیر قرار می‌گیرند: بیماران گروه اول تحت درمان با متفورمین (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۵۰۰ میلی-گرم دو بار در روز؛ بیماران گروه دوم تحت درمان با کپسول ویتامین E (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۸۰۰ واحد یک بار در روز؛ بیماران گروه سوم تحت درمان با متفورمین (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۵۰۰ میلی-گرم دو بار در روز و کپسول ویتامین E (ساخت شرکت داروسازی ..... ) با دوز ۸۰۰ واحد یک بار در روز؛ و بیماران گروه چهارم تحت درمان با کپسول دارونما یک بار در روز قرار می‌گیرند. لازم به ذکر است که به همه کودکان و والدین آنها توصیه‌های مشابهی در خصوص رعایت رژیم درمانی و انجام ورزش می‌شود. پیش از شروع درمان و در پایان ماه دوم و چهارم درمان، وزن، قد، سطح قند خون ناشتا، لیپید پروفایل، شاخص توده بدنی (BMI)، سطح انسولین ناشتا، شاخص حساسیت به انسولین (HOMA) و سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) نمونه‌های مورد مطالعه اندازه‌گیری خواهد شد. همچنین، در طی دوره درمان، بروز هرگونه عارضه ناشی از مصرف داروهای فوق به دقت بررسی و ثبت خواهد شد. در پایان اطلاعات لازم برای اجرای طرح، پس از گردآوری و ورود به رایانه، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و با توجه به اهداف طرح، مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت

...	What Requirements Are Met
...	ملاحظات گروه
....	ملاحظات ناظر
نوروزیان... خیابان پرستار کوچه ای خاک علی خوابگاه علوم پزشکی قزوین متاهلین.. واحد ۳	Home Address
بیمارستان قدس	Work Place

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری

جامعه مورد مطالعه ما متشکل از کلیه کودکان ۱۰ تا ۱۴ ساله چاق غیر دیابتی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی است که در بازه زمانی مورد مطالعه جهت اقدامات تشخیصی- درمانی به درمانگاه غدد بیمارستان قدس شهر قزوین و یا مطب استاد راهنمای طرح مراجعه می-کنند. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: سن بین ۱۰ تا ۱۴ سال؛ شاخص توده بدنی بالای صدک ۹۵ درصد، ابتلاء به کبد چرب غیر الکلی. اطلاعات لازم برای اجرای این پژوهش با استفاده از یک چک لیست که شامل سوالاتی در خصوص اطلاعات دموگرافیک، شرح حال بیمار، نتایج آزمایشات و معاینات بالینی صورت گرفته است، جمع-آوری خواهد شد. داده-ها با استفاده از نرم-افزار آماری SPSS ۲۲ و با کمک آزمون آماری ANOVA (در صورت نرمال بودن توزیع داده-ها) یا کروسکال والیس (در صورت توزیع غیر نرمال داده-ها) مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهند گرفت.

بیان مسأله و بررسی متون

کبد چرب غیر الکلی یکی از شایعترین بیماری-های مزمن در بین کودکان است که عمدتاً پس از سن ۱۰ سالگی ایجاد می-شود (۱-۲). این بیماری که موارد تشخیص آن به طور فزاینده-ای در حال افزایش است، با حضور چربی در دست کم ۵ درصد از هپاتوسیت-ها شناخته می-شود و معمولاً با چاقی، مقاومت به انسولین (دیابت)، تغذیه بد و یا دیس لیپیدمی همراه بوده (۳-۷) و خطر ابتلاء به بیماری-های قلبی- عروقی و سیروز را تشدید می-کند (۶-۷). در حال حاضر درمان-ها بر روی کنترل مشکلات پزشکی و اختلالاتی که موجب ایجاد کبد چرب می-شوند، تمرکز دارند. از جمله این درمان-ها می-توان به کنترل رژیم غذایی، ورزش و کاهش وزن اشاره کرد (۸-۱۰). علاوه بر روش-های درمانی فوق-الذکر، برخی از داروها از جمله متفورمین و ویتامین E هم برای درمان کبد چرب غیر الکلی معرفی شده-اند (۱۱-۱۴). داروهایی همچون متفورمین، مقاومت به انسولین را کاهش داده و موجب بهبود سطح آنزیم-های کبدی می-شوند (۱۳). بر اساس نتایج مطالعات مختلف صورت گرفته، درمان با متفورمین در بیماران مبتلا به کبد چرب موجب کاهش وزن، کاهش سطح ترانس آمینازها، و بهبود نسج کبد از طریق کاهش استئاتوز و نکروز التهابی، بهبود حساسیت به انسولین و کاهش فیروز کبدی می-شود (۱۴-۱۵). تiazolidinedione ها (Thiazolidinedione) هر چند متابولیسم گلوکز و چربی را در بافت-های مقاوم به انسولین تحت تأثیر قرار داده و موجب کاهش محتوای چربی کبد می-شوند، اما تأثیر کمی بر روی عوامل بیوشیمیایی و بافتی دارند (۱۶-۱۷). لازم به ذکر است که مطالعات محدودی در خصوص تأثیر تجویز این گروه از داروها در کودکان مبتلا به کبد چرب صورت گرفته است. یکی دیگر از ویژگی-های بیماری کبد چرب بالا بودن سطح سرمی آمینوترانسفرازها است که موجب آسیب سلول-های کبدی می-شود (۱۸-۱۹). آنتی اکسیدان-ها اثر مواد شیمیایی اکسیدان را که در طی فرایند بیماری در سلول-های کبد تولید می-شوند، کاهش می-دهند. ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی و ارزان که دارای تأثیر درمانی بر روی کبد چرب کودکان و بزرگسالان می-باشد، مطرح شده است (۲۰، ۲۱). همچنان اختلاف نظرهای بسیاری در خصوص تأثیر متفورمین و ویتامین E بر روی بیماری کبد چرب وجود دارد. برای نمونه، اگر چه تأثیر بهتر ویتامین E در مقایسه با دارونما در درمان استئوهپاتیت غیر الکلی بالغین غیر دیابتی گزارش شده است (۲۰)، اما از سوی دیگر عدم تفاوت بین تأثیر درمانی ویتامین E، متفورمین و دارونما در بیماری کبد چرب کودکان چاق گزارش شده است (۱۱). با توجه به اطلاعات محدود و اختلاف نظرهای موجود در زمینه تأثیر درمانی متفورمین و ویتامین E و با در نظر گرفتن عوارض بالقوه بیماری کبد چرب در کودکان، این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر این دو دارو در مقایسه با دارونما در کودکان چاق مبتلا به کبد چرب پایه-ریزی شده است



منابع

- Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(5): 700-13 .1
- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000; 136(6): 734-8 .2
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42(3): 641-9 .3
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver disease in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118(4): 1388-93 .4
- Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine transaminase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology*. 2007; 133(6): 1814-20 .5
- Lindback SM, Gabbert C, Johnson BL, Smorodinsky E, Sirlin CB, Garcia N, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. *Adv Pediatr*. 2010; 57(1): 85-140 .6
- Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(9): 2460-2 .7
- Janczyk W, Socha P. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012; 36(3): 297-300 .8
- el-Karaksy HM, el-Koofy NM, Anwar GM, el-Mougy FM, el-Hennawy A, Fahmy ME. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight Egyptian children: single center study. *Saudi J Gastroenterol*. 2011; 17(1): 40-6 .9
- Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Tamminga-Smeulders CL, Rijcken TH, Korevaar JC, van Aalderen WM, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Arch Dis Child*. 2011; 96(7): 669-74 .10
- Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011; 305(16): 1659-68 .11
- Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Scheimann AO, Murray KF, Abrams SH, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials*. 2010; 31(1): 62-70 .12
- Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(1): 5-13 .13
- Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008; 48(1): 119-28 .14
- Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol*. 2009; 46(2): 113-8 .15

- Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014; 6(4): 199-206 .16
- Chang E, Park CY, Park SW. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in nonalcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*. 2013; 4(6): 517-24 .17
- Ghamar-Chehreh ME, Amini M, Khedmat H, Moayed Alavian S, Daraei F, Mohtashami R, et al. Elevated alanine aminotransferase activity is not associated with dyslipidemias, but related to insulin resistance and higher disease grades in non-diabetic non-alcoholic fatty liver disease. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012; 2(9): 702-6 .18
- Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): 538-43 .19
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18): 1675-85 .20
- Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(5): 1082-90 .21
- Shiasi Arani K, Taghavi Ardakani A, Moazami Goudarzi R, Talari HR, Hami K, Akbari H, et al. Effect of Vitamin E and Metformin on Fatty Liver Disease in Obese Children- Randomized Clinical Trial. *Iran J Public Health*. 2014; 43(10): 1417-23 .22
- Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Kaya S, Uysal S, Dundar BN. Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011; 81(6): 398-406 .23
-